

Preparation of 3-halo-1-thienyl-1-propanone, useful as intermediate for duloxetine an inhibitor of neurotransmitter uptake, by Friedel-Crafts reaction of thiophene and halopropionyl chloride

Patent number: DE10248479
Publication date: 2004-05-06
Inventor: HELDMANN DIETER (DE); STOHRER JUERGEN (DE);
ZAUNER RAFFAEL (DE)
Applicant: CONSORTIUM ELEKTROCHEM IND (DE)
Classification:
- international: **C07D333/16; C07D333/00;** (IPC1-7): C07D333/16;
C07D333/14
- european: C07D333/16
Application number: DE20021048479 20021017
Priority number(s): DE20021048479 20021017

Report a data error here

Abstract of DE10248479

In a method for preparing 3-(chloro or bromo)-1-(2-thienyl)-1-propanone (i) by reacting thiophene with 3-(chloro or bromo)propionyl chloride (ii) in presence of a Friedel-Craft catalyst (A), the new feature is that thiophene does not contact (A) unless (ii) is also present. In a method for preparing 3-(chloro or bromo)-1-(2-thienyl)-1-propanone (i) by reacting thiophene with 3-(chloro or bromo)propionyl chloride (ii) in presence of a Friedel-Craft catalyst (A), the new feature is that thiophene does not contact (A) unless (ii) is also present. (A) is an (in)organic acid, metal, perchlorate, phosphoric acid derivative or a halide of (a) subgroup elements or (b) main group 2, 3 or 5 elements. An Independent claim is also included for preparation of 3-thienyl-3-hydroxy-1-aminopropane derivatives (iv) by reducing (i) to the alcohol (iii) and reacting this with RNH₂ at 0-400degreesC in a closed system. R = alkyl, aralkyl or aryl

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 102 48 479 A1** 2004.05.06

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **102 48 479.1**
(22) Anmeldetag: **17.10.2002**
(43) Offenlegungstag: **06.05.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 333/16**
C07D 333/14

(71) Anmelder:
**Consortium für elektrochemische Industrie
GmbH, 81379 München, DE**

(72) Erfinder:
**Heldmann, Dieter, Dipl.-Chem. Dr., 81379
München, DE; Stohrer, Jürgen, Dipl.-Chem. Dr.,
82049 Pullach, DE; Zauner, Raffael, 85716
Unterschleißheim, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten sekundären Aminoalkoholen**

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten β -Halogenketonen durch Umsetzung von Thiophen mit einem Säurechlorid in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators, wobei im Laufe der Umsetzung Thiophen nicht in Kontakt mit dem freien Friedel-Crafts-Katalysator ohne gleichzeitige Gegenwart des Säurechlorids kommt, und die weitere Umsetzung der erhaltenen Produkte zu sekundären β -Aminoalkoholen durch Direktaminierung.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten β -Halogenketonen und deren weitere Umsetzung zu β -Halogenalkoholen und sekundären β -Aminoalkoholen.

[0002] Diese Verbindungen sind als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Vorstufen des Wirkstoffs Duloxetine, einem Inhibitor der Serotonin- und Norephedrin-Aufnahme-Systeme kommerziell bedeutsam.

[0003] Im Stand der Technik sind einige Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten β -Halogenketonen beschrieben worden.

[0004] So wird 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon in lediglich 6.8% Ausbeute erhalten, wenn man AlCl_3 in Schwefelkohlenstoff vorlegt, Nitromethan zusetzt und dann Thiophen gefolgt von 3-Chlorpropionsäurechlorid zugibt und aufarbeitet (A. M. El-Khawaga et al; Phosphorus and Sulfur 1987, 33, 25-31). Bei diesem Verfahren werden insbesondere Produktgemische erhalten und die Wunschverbindung ist nur in geringen Ausbeuten und unzureichender Reinheit zugänglich. Ferner machen braune polymere Produkte die Aufarbeitung großtechnisch nicht durchführbar. Die Verwendung von CS_2 ist schließlich aufgrund des extrem niedrigen Flammpunktes problematisch.

[0005] 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon kann nach EP 339599 in 53% Ausbeute erhalten werden, wenn man den Methylester der 3-Chlorpropionsäure mit Chloressigsäureanhydrid in Dichlorethan vorlegt, dann Thiophen und BF_3 als Katalysator zugibt und bei 60°C für mehrere Stunden zur Reaktion bringt. Das Verfahren liefert ebenfalls nur unzureichende Ausbeuten für ein großtechnisches und wirtschaftliches Verfahren.

[0006] Ferner kann 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon in 39% Ausbeute erhalten werden, wenn Thiophen und 3-Chlorpropionsäurechlorid in Benzol vorgelegt werden und bei 0°C SnCl_4 dazugetropft wird (H. Liu et al., Chirality 2000, 12, 26-29). Zur Reinigung des erhaltenen Rohproduktes ist jedoch eine aufwändige Säulenchromatographie notwendig, die das Verfahren für die großtechnische Umsetzung unattraktiv macht. Ferner ist der Einsatz von Zinnverbindungen neben deren deutlich höheren Preis als andere Lewis-Säuren aus toxikologischen und umwelttechnischen Gründen nicht mehr zeitgemäß und ebenfalls ungeeignet für ein großtechnisches Verfahren. Auch die Ausbeute ist mit 39 % unbefriedigend.

[0007] Wheeler et al beschreibt in Wheeler, W. J. et al, J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213 – 223 ein Verfahren in der 2= Thiophencarbonsäure in das Säurechlorid überführt, diese in einer Stille-Kupplung mit Vinyl-tri-n-Butylstannan gekuppelt und anschließend HCl addiert wird. Auch hier werden Zinnverbindungen (Organozinnverbindungen) eingesetzt, womit das Verfahren für die Herstellung eines

pharmazeutischen Vorproduktes und aus den genannten ökonomischen und ökologischen Aspekten ausscheidet.

[0008] Dem Fachmann ist aus T. L. Gilchrist, Heterocyclenchemie, VCH Verlag, Weinheim, 1995, S. 224 bekannt, dass Thiophen in Gegenwart von starken Lewisäuren, insbesondere von AlCl_3 zur unkontrollierten Zersetzung neigt. Nicht zuletzt deshalb sind die aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur Friedel-Crafts-Acylierung von Thiophen mit der Bildung von Nebenprodukten und dem Erreichen lediglich niedriger Ausbeuten verbunden. Insbesondere durch die Bildung brauner, übelriechender Polymerisationsprodukte wird die Aufarbeitung und Isolierung des gewünschten Produktes zusätzlich erschwert.

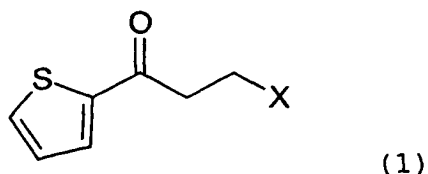
[0009] Aus dem Stand der Technik ist auch bekannt, dass zur Friedel-Crafts-Acylierung von Thiophen vorteilhafter Weise die schwächere Lewisäure SnCl_4 eingesetzt werden sollte (T. Eicher, Chemie der Heterocyclen, Thieme Verlag, Stuttgart, 1994). Die Verwendung von Zinnverbindungen in technischen Verfahren ist jedoch ökologisch problematisch und insbesondere für die Herstellung von pharmazeutischen Vorprodukten nicht praktikabel. Zinntetrachlorid als Lewis-Säure ist zudem teurer als die klassischen Friedel-Crafts-Lewis-Säuren Aluminium(III)- oder Eisen(III)chlorid.

[0010] Keines der aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren ist für eine großtechnische Herstellung industrieller Mengen an Thienyl-substituierten β -Halogenketonen geeignet.

[0011] Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von Thienyl-substituierten β -Halogenketonen bereitzustellen, das die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile vermeidet.

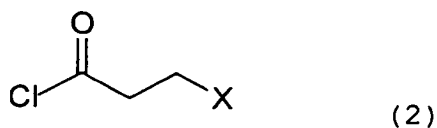
[0012] Durch eine gute Zugänglichkeit von Thienyl-substituierten β -Halogenketonen in Bezug auf Ausbeute und Reinheit wären dann schließlich auch die entsprechenden β -Halogenalkohole und die wiederum daraus zugänglichen sekundären Aminoalkohole großtechnisch und wirtschaftlich herstellbar.

[0013] Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1) (β -Halogenketon)



wobei

X für Brom oder Chlor steht durch Umsetzung von Thiophen mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel (2)



in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators, ausgewählt aus der Gruppe anorganische oder organische Säuren, Metalle, Perchlorate, Halogenide der Nebengruppen oder Halogenide der zweiten, dritten oder fünften Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente dadurch gekennzeichnet, dass im Laufe der Umsetzung Thiophen nicht in Kontakt mit dem freien Friedel-Crafts-Katalysator ohne gleichzeitige Gegenwart des Säurechlorids der allgemeinen Formel (2) kommt.

[0014] Das erfindungsgemäße Verfahren besteht aus einer speziellen Ausführungsform einer Friedel-Crafts-Acylierung (Friedel-Crafts-Ketonsynthese) für die Herstellung von (2-Thienyl)substituierten β -Halogenketonen der allgemeinen Formel (1).

[0015] Es wurde überraschend gefunden, dass die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) (2-Thienylsubstituierte β -Halogenketone) dann in hohen Ausbeuten und mit hohen Reinheiten gelingt, wenn im Laufe der Umsetzung das eingesetzte Thiophen nicht in Kontakt mit dem freien Friedel-Crafts-Katalysator ohne gleichzeitige Gegenwart des Säurechlorids kommt und somit gewährleistet ist, dass freies Thiophen ausschließlich und sofort mit dem aus dem Friedel-Crafts-Katalysator und dem Säurechlorid gebildeten Friedel-Crafts-Reagenz abreagieren kann.

[0016] Um sehr gute Ausbeuten zu erhalten, muss die Friedel-Crafts-Acylierung schneller ablaufen, als die durch den Katalysator induzierte Zersetzung des freien Thiophens. Acyliertes Thiophen (ggf. noch gebunden an den Katalysator) ist wesentlich elektronärmer als freies Thiophen und unterliegt daher nicht mehr der Zersetzungsreaktion.

[0017] Dies wird in einer möglichen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) durch sog. Simultandosierung erreicht. Dabei wird zunächst der Friedel-Crafts-Katalysator in einem Lösungsmittel suspendiert oder gelöst. Zu dieser Mischung wird dann eine Mischung aus Thiophen und dem Säurechlorid der allgemeinen Formel (2) (3-Halogenpropionsäurechlorid) zugegeben, welche optional mit einem Lösungsmittel verdünnt sein kann.

[0018] In einer möglichen Variante der Simultandosierung können die beiden Komponenten Thiophen und Säurechlorid auch gleichzeitig aus zwei Vorlagen zum vorgelegten Friedel-Crafts-Katalysator zudosiert werden; sodass stets ein stöchiometrisches 1:1-Gemisch aus Thiophen und 3-Halogenpropionsäurechlorid zugeführt wird.

[0019] In einer weiteren möglichen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird das Friedel-Crafts-Reagenz vorformiert. Zunächst wird der Friedel-Crafts-Katalysator in einem Lösungsmittel suspendiert oder gelöst. Zu dieser Mischung wird das Säurechlorid der allgemeinen Formel (2) (3-Halogenpropionsäurechlorid) in reiner Form oder optional gelöst in einem Lösungsmittel zu-

gegeben. Zuletzt wird das Thiophen zu der zuvor hergestellten Lösung enthaltend das Friedel-Crafts-Acylierungs-Reagenz gegeben.

[0020] Diese Variante ist für nicht-zersetzliche Aromaten als Perrier-Variante bekannt.

[0021] Falls es sich bei dem Friedel-Crafts-Katalysator um eine Lewisäure handelt, kann die Reaktivität des Friedel-Crafts-Katalysators durch die anschließende Zugabe einer Nitroverbindung beeinflusst werden. Die Nitroverbindung bewirkt eine Lösung suspendierter Lewisäuren.

[0022] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird nach dem Simultandosierungsverfahren vorgegangen.

[0023] Nach vollendeter Umsetzung des Thiophens mit dem Säurechlorid nach den möglichen Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die hydrolytische Aufarbeitung des gebildeten Acylthiophen-Friedel-Crafts-Katalysatorkomplexes zu 3-Halogen-l-(2-thienyl)-1-propanon.

[0024] Als Friedel-Crafts-Katalysatoren können prinzipiell alle für die Friedel-Crafts-Acylierung im Stand der Technik beschriebenen Katalysatoren Verwendung finden.

[0025] Bevorzugt werden für das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) Lewisäuren, anorganische oder organische Säuren, Metalle, Perchlorate, Phosphorsäurederivate oder Mischungen dieser Verbindungen eingesetzt.

[0026] Bevorzugte Lewisäuren werden ausgewählt aus der Gruppe der Halogenide der Nebengruppen oder Halogenide der zweiten, dritten oder fünften Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente. Besonders bevorzugt sind $AlCl_3$, $AlBr_3$, AlI_3 , $FeCl_3$, $FeBr_3$, $HgCl_2$, $HgBr_2$, $MoBr_4$, $SbCl_3$, $SbBr_3$, $SbCl_5$, $ZnCl_2$, $ZnBr_2$, $TiCl_3$, $TiCl_4$, $TiBr_4$, $ZrCl_4$, BF_3 , $BiCl_3$, $CuCl_2$, Cu_2Cl_2 , $BeCl_2$, $GaCl_3$, $TeCl_2$, $TeCl_4$, besonders bevorzugt $AlCl_3$, $AlBr_3$, $FeCl_3$, $FeBr_3$, $TiCl_4$, ganz besonders bevorzugt $FeCl_3$ und $AlCl_3$, insbesondere $AlCl_3$.

[0027] Bevorzugte Metalle sind Fe, Ce, Cu, Mo, Wo.

[0028] Bevorzugte anorganische Säuren sind H_2SO_4 , FSO_3H , $ClSO_3H$, Polyphosphorsäure (85%ig an P_2O_5), $HClO_4$ oder CF_3OOH , besonders bevorzugt H_2SO_4 und Polyphosphorsäure.

[0029] Bevorzugte Perchlorate sind $NaClO_4$ oder $RgClO_4$.

[0030] Bevorzugte Phosphorsäurederivate sind $POCl_3$ oder P_2O_5 .

[0031] Als Lösungsmittel können alle Lösungsmittel verwendet werden, die gegenüber dem Friedel-Crafts-Reagenz indifferent sind.

[0032] Besonders eignen sich nitrierte oder halogenierte Kohlenwasserstoffe sowie schwefelhaltige Verbindungen oder Mischungen solcher Lösungsmittel, insbesondere Nitromethan, Nitrobenzol, Chlorbenzol, isomere Dichlorbenzole, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan,

1,1,2,2-Tetrachlorethan, Dimethylsulfoxid, Tetramethylsulfon oder Schwefelkohlenstoff oder Mischungen dieser Lösungsmittel.

[0033] Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind Dichlormethan, Dichlorethan oder Chloroform, insbesondere Dichlormethan.

[0034] Wenn es sich bei dem Lösungsmittel nicht um eine nitrierte Verbindung handelt, können optional Nitroverbindungen ausgewählt aus der Gruppe Nitrobenzol, welches auch am Ring durch Alkyl, Halogen oder Alkoxy substituiert sein kann, Nitromethan, Nitroethan oder Nitropropan zur Veränderung der Reaktivität der Lewissäure zugesetzt werden. Bevorzugt ist Nitromethan.

[0035] Der Vorteil des Zusatzes ist, dass feste und unlösliche Lewissäuren durch die Zugabe einer Nitroverbindung als Komplex gelöst werden, sodass nicht in Suspension gearbeitet werden muss.

[0036] Die Molmenge der zugesetzten Nitroverbindung kann das 0 bis 100-fache der eingesetzten Molmenge von Thiophen betragen, bevorzugt ist die 0 bis 2-fache Menge, besonders bevorzugt wird keine Nitroverbindung zugesetzt.

[0037] Für das erfindungsgemäße Verfahren kann 3-Chlor-Propionsäurechlorid oder 3-Brom-Propionsäurechlorid, bevorzugt 3-Chlor-Propionsäurechlorid eingesetzt werden.

[0038] Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird üblicherweise in einem Temperaturbereich von -50 °C bis 120 °C durchgeführt, bevorzugt bei -20 °C bis 80 °C, besonders bevorzugt zwischen 0 °C und 30 °C.

[0039] In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Acylierungsreaktion dosierungskontrolliert durchgeführt, da die exotherme Reaktion unmittelbar beim Zusammenreffen der Reaktanden stattfindet. Typischerweise wird die Dosierungsgeschwindigkeit so gewählt, dass die bevorzugte Reaktionstemperatur trotz der Exothermie der Reaktion nicht überschritten wird.

[0040] Nach vollständiger Zugabe der oder des Reaktanden zur Vorlagewird in einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens noch 1 bis 2 h nachgerührt. Dies ist insbesondere dann empfehlenswert, wenn bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur gearbeitet wurde, da dann noch während der Reaktion gebildeter Chlorwasserstoff aus der Lösung freigesetzt wird.

[0041] Das erfindungsgemäße Acylierungsverfahren wird in der Regel unter Normaldruck durchgeführt.

[0042] Die Isolierung des gebildeten β -Halogenketons erfolgt typischerweise durch hydrolytische Aufarbeitung. Der gelöste Komplex des β -Halogenketons und des Katalysators, beispielsweise einer Lewissäure wie $AlCl_3$ im Lösungsmittel wird entweder mit Wasser oder einer wässrigen Lösung einer Säure oder Base oder einer wässrigen Salzlösung hydrolysiert.

[0043] Für die Hydrolyse werden bevorzugt verdünnte Salzsäure oder Ammoniumchloridlösung eingesetzt.

[0044] Die anorganischen Bestandteile können dann mit der wässrigen Phase abgetrennt werden.

[0045] Das Produkt befindet sich in der organischen Phase, die Extraktion wird durch weitere Extraktionen der wässrigen Phasen mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel vervollständigt. Die vereinigten organischen Phasen werden bevorzugt zuerst mit Wasser oder $NaHCO_3$ -Lösung und anschließend mit $NaCl$ -Lösung gewaschen und über einem Trockenmittel, beispielsweise wasserfreiem $CaCl_2$ getrocknet. Es ist auch möglich das Restwasser nur durch nachfolgendes Abdestillieren des Lösungsmittels zu entfernen.

[0046] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) (β -Halogenketone) werden bereits als Rohprodukt ohne weitere Reinigung in sehr guter Reinheit und hoher Ausbeute erhalten.

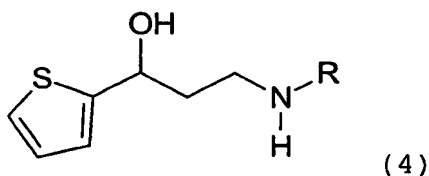
[0047] So ist der Gehalt an unerwünschtem in 3-Position acylierten 3-Halogen-l-(3-thienyl)-1-propanon in dem nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten 3-Halogen-l-(2-thienyl)-1-propanon sehr gering, mindestens $\leq 2\%$, insbesondere $\leq 1\%$.

[0048] Die zu erzielenden Ausbeuten betragen im Labormaßstab bereits über 80% der Theorie, wobei der Umsatz stets quantitativ ist.

[0049] Im technischen Maßstab werden Ausbeuten $> 99\%$ erreicht, weil hier die Verluste durch die Handhabung kleiner Mengen der Reaktanden und Ungenauigkeiten der Extraktionen prinzipiell geringer sind.

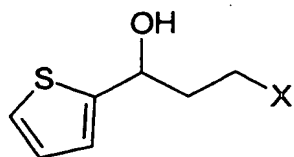
[0050] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nach dem Simultandosierungsverfahren aus Thiophen, 3-Chlorpropionsäurechlorid und $AlCl_3$ in Dichlormethan 3-Chlor-l-(2-thienyl)-1-propanon in hohen Ausbeuten und Reinheiten dargestellt.

[0051] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die weitere Umsetzung einer nach dem erfindungsgemäßen Friedel-Crafts-Acylierungs-Verfahren hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel (1) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (4) (sekundärer β -Aminoalkohol)



wobei

R für einen Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-Rest steht dadurch gekennzeichnet dass die weitere Umsetzung die Schritte (a) Reduktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (3) (β -Halogenalkohol)



(3)

und

(b) direkte Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel (3) mit einem Amin der allgemeinen Formel (5)

H₂NR

(5)

bei einer Temperatur von 0 °C bis 400 °C in einem geschlossenen System enthält.

[0052] Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten β -Halogenketone der allgemeinen Formel (1) können weiter durch die Schritte Reduktion und Aminierung zu sekundären Amin-Alkoholen der allgemeinen Formel (4) umgesetzt werden.

[0053] Die Reduktion der β -Halogenketone der allgemeinen Formel (1) zu den zum β -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (3) kann dabei nach den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren erfolgen. Bevorzugte Reduktionsbedingungen sind beispielsweise bei H. Liu et al., Chirality 2000, 12, 26-29 oder bei Wheeler, W. J. et al., J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213 – 223 bezüglich der Reduktion von β -Halogenketonen mit festem Natriumborhydrid zu racemischen β -Halogenalkoholen beschrieben worden. Die Variante nach H. Liu et al. führt zu racemischen β -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (3), während nach – Wheeler, W. J. et al. enantiomerenreine β -Halogenalkohole der allgemeinen Formel (3) in (S)- oder (R)-Konfiguration durch Reduktion von β -Halogenketonen mit chiralen enantiomerenreinen Oxaborolidinen und BH₃ erhalten werden. Die Aufspaltung von racemischen β -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (3) kann auch durch anschließende enzymatisch-kinetische Racematspaltung, wie bei H. Liu et al. beschrieben, erfolgen.

[0054] Es wurde nun überraschend gefunden, dass die nach der Reduktion erhaltenen β -Halogenalkohole der allgemeinen Formel (3) in racemischer oder enantiomerenreiner Form durch Direktaminierung mit einem primären Amin der allgemeinen Formel (5) unter geeigneten Reaktionsbedingungen in sekundäre β -Aminoalkohole der allgemeinen Formel (4) umgewandelt werden können.

[0055] Nach den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren wurde bislang immer zunächst das bezüglich der Aminierung mäßig reaktive Chlor- oder Bromderivat mit einem großen Überschuss an Iodid in das reaktivere Iodderivat überführt, das dann nach Abtrennung des Iodidüberschusses mit dem primären Amin zur Reaktion gebracht wurde (H. Liu et al., Chirality 2000, 12, 26-29 oder Wheeler, W. J. et al., J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 213 – 223).

[0056] Dieses Verfahren ist für 3-Halogen-1-(2-thie-

nyl)-1-propanole der allgemeinen Formel (3) nicht anwendbar, da sich zeigte, dass das entsprechende Iodderivat 3-Iod-1-(2-thienyl)-1-propanol thermisch instabil ist und sich in Reinform bereits bei 30-40°C unter Freisetzung von Ioddämpfen zu einer schwarzen undefinierten Masse zersetzt. Die aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren sind daher für eine großtechnische und wirtschaftliche Aminierung von β -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (3) zu sekundären β -Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (4) nicht geeignet.

[0057] Wird jedoch das Amin der allgemeinen Formel (5) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3) in einem geschlossenen System unter Erwärmung umgesetzt, so erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel (4) direkt in hohen Ausbeuten und Reinheiten.

[0058] Das geschlossene System dient dabei dem Zweck, dass insbesondere die leichtflüchtigen Amine während der Erwärmung auf die für das Eintreten der Reaktion notwendige Temperatur aus dem Reaktionssystem nicht entweichen können. Die Temperaturerhöhung ermöglicht die direkte Umsetzung der Chloroder Brom- β -Halogenalkohole.

[0059] Normalerweise stellt sich in Abhängigkeit der eingesetzten Komponenten ein Druck von 1-50 bar, bevorzugt 1-30 bar, insbesondere 1-10 bar in dem geschlossenen System ein.

[0060] Ein bevorzugtes geschlossenes System für die weitere Umsetzung mit den Aminen der allgemeinen Formel (5) ist ein Autoklav.

[0061] Bevorzugte Reste R des eingesetztenamins sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, Arylreste mit 6 bis 15 Kohlenstoffatomen oder Aralkylreste mit 7 bis 21 Kohlenstoffatomen.

[0062] Besonders bevorzugte Reste R sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, t-Butyl, i-Propyl, Benzyl, Toluy, Phenyl, Naphthyl, ganz besonders bevorzugt Methyl.

[0063] In einer möglichen Ausführungsform der weiteren Umsetzung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (4) wird das Amin als Reinsubstanz oder gelöst in einem Lösungsmittel eingesetzt.

[0064] Unter Normalbedingungen gasförmige Amine wie Methylamin müssen in das geschlossene System einkondensiert werden, sofern Sie als Reinsubstanz eingesetzt werden. Amine, die als Feststoffe vorliegen, werden bevorzugt als Lösungen eingesetzt.

[0065] Als Lösungsmittel sind alle Lösungsmittel geeignet, die mit den eingesetzten Reaktanden nicht reagieren.

[0066] Bevorzugte Lösungsmittel für die Direktaminierung werden dabei ausgewählt aus der Gruppe Wasser, Alkohole, Ether, aromatische und aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ketone, Ester, oder dipolar aprotische Lösungsmittel oder Mischungen von Lösungsmitteln ausgewählt aus der Gruppe.

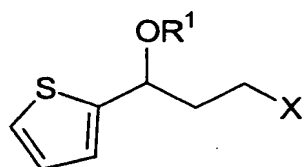
[0067] Besonders bevorzugte Lösungsmittel sind

Wasser, Methanol, Ethanol, n- und iso-Propanol, n-, iso- und tert.-Butanol, Pentanol, Hexanol, Ethylhexanol, Diethylether, Tetrahydrofuran, Methyl-tert.-butylether, Dipropylether, Dibutylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Benzol, Toluol, Xylole, Ethylbenzole, Pentan, Hexan, Heptan, Petrolether der Siedebereiche von 30 bis 200°C, 2-Propanon, 2-Butanon, Pentanon, Essigsäureethylester, Essigsäure-tert.-butylester, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidinon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolin oder Mischungen dieser Lösungsmittel.

[0068] In einer bevorzugten Ausführungsform werden Amine, die als Lösungen in bestimmten Lösungsmitteln kommerziell erhältlich sind direkt in diesen Lösungsmitteln eingesetzt, ganz besonders bevorzugt wird Methylamin als 40%-wässrige Lösung verwendet.

[0069] In einer möglichen Ausführungsform der Aminierung zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (4) wird das Amin als Reinsubstanz oder als Lösung vorgelegt. Dazu wird eine Lösung des β -Halogenalkohols der allgemeinen Formel (3) in einem oder mehreren der oben angeführten Lösungsmittel gegeben. Der β -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (3) kann als Racemat oder als enantiomerenreine Verbindung eingesetzt werden. Die Konfiguration am Stereozentrum bleibt während der Aminierung vollständig erhalten.

[0070] Ein weitere mögliche Variante der weiteren Umsetzung zu β -Aminoalkoholen der allgemeinen Formel (4) ist ein Verfahren, dadurch gekennzeichnet, dass die durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (1) erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (3) in einer geschützten Form der allgemeinen Formel (6)



(6)

wobei R¹ für einen Silyl-Rest oder C(=O) R² und R² für eine lineare oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 C-Atomen, einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen steht, mit dem Amin umgesetzt wird.

[0071] Danach werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten β -Halogenketone der allgemeinen Formel (1) nach der Reduktion zu β -Halogenalkoholen der allgemeinen Formel (3) zunächst zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (6) umgesetzt und diese dann in racemischer oder enantiomerenreiner Form weiter mit einem Amin der allgemeinen Formel (5) zu einem sekundären β -Aminalkohol der allgemeinen Formel (4) umgesetzt.

[0072] Die basenlabilen Schutzgruppen werden während der Umsetzung mit dem Amin unter den Reaktionsbedingungen quantitativ abgespalten, sodass

letztendlich auch bei dieser Variante direkt β -Aminoalkohole der allgemeinen Formel (4) in racemischer oder enantiomerenreiner Form und hohen Ausbeuten und Reinheiten erhalten werden können.

[0073] Bevorzugte Reste für R¹ werden dabei ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Trialkylsilyl mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen; Phenylalkylsilyl mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen; Diphenylalkylsilyl mit 13 bis 15 Kohlenstoffatomen; Dialkylsilyl mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, wobei bei Verwendung eines Dihalogendialkylsilans entweder ein Halogenrest am Silicium verbleibt oder durch eine Schutzgruppe zwei β -Halogenalkoholmoleküle der allgemeinen Formel (3) gebunden werden; Alkylsilyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen wobei bei Verwendung eines Trihalogenalkylsilans entweder ein oder zwei Halogenreste am Silicium verbleiben oder durch eine Schutzgruppe bis zu drei β -Halogenalkoholmoleküle der allgemeinen Formel (3) gebunden werden; oder C(=O)R², wobei R² wiederum bevorzugt aus der Gruppe enthaltend eine lineare oder verzweigte aliphatische Kohlenstoffkette mit 1 bis 20 C-Atomen, insbesondere Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Dodecyl, Lauryl oder einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl oder Naphthyl, oder einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, insbesondere Tolyll ausgewählt wird und die Reste R² ferner noch mit funktionellen Gruppen ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Halogen, Cyano, Alkyl oder Alkoxy substituiert sein können.

[0074] Besonders bevorzugte Schutzgruppen R¹ sind Trimethylsilyl, Acetyl und Chloracetyl.

[0075] Die Schutzgruppen können nach den aus dem Stand der Technik bekannten Methoden in den β -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (3) eingeführt werden. Bevorzugte Verfahren sind in P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag, Stuttgart 1994 beschrieben. Es ist auch möglich, dass die Schutzgruppe auch während einer Racematspaltung, insbesondere einer enzymatischen Veresterung eingeführt wird.

[0076] In einer bevorzugten Ausführungsform der Aminierung wird zur Vermeidung von Doppeladditionsprodukten das primäre Amin der allgemeinen Formel (5) zweckmäßigerweise in großem Überschuss eingesetzt. Der Überschuss des Amin der allgemeinen Formel (5) zum β -Halogenalkohol der allgemeinen Formel (3) beträgt typischerweise das 5 bis 200-fache, bevorzugt das 5 bis 50-fache, besonders bevorzugt das 10 bis 30-fache.

[0077] Die Mischung wird auf Reaktionstemperatur erwärmt, wobei leicht flüchtige Komponenten, insbesondere niedermolekulare Amine, in der Reaktionsmischung in dem eingesetzten geschlossenen System einem Druckanstieg bewirken.

[0078] Die Reaktion wird üblicherweise zwischen 0 °C und 400 °C durchgeführt, bevorzugt zwischen 40 °C und 200 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen 40 °C und 100 °C.

[0079] Die Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung und damit Substitution des Chlorids bzw. Bromids durch das primäre Amin beträgt in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zwischen 15 Minuten und 24 h.

[0080] Die Aufarbeitung der Mischung erfolgt derart, dass nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung ein gegebenenfalls bestehender Überdruck abgelassen wird, der Rückstand durch Zugabe von Base, bevorzugt von Natronlauge, basisch gestellt wird und das Lösungsmittel abgezogen wird.

[0081] Das so erhaltene Gemisch aus Rohprodukt und Aminsalzen wird in einem nicht mit Wasser mischbaren und alkalistabilen Lösungsmittel, bevorzugt Methylchlorid, Methyl-tert. butylether, tert.-Butylestern oder Toluol aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

[0082] Die organische Phase wird abgetrennt, aufkonzentriert und das Rohprodukt durch aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren, insbesondere durch Umkristallisation gereinigt. Zur Umkristallisation sind Ether/Petrolether-Gemische oder EtOAc/Petrolether-Gemische, aber auch aromatische Lösungsmittel wie Toluol geeignet.

[0083] Das nach diesem Verfahren hergestellte Rohprodukt enthält bereits < 3% Doppeladditionsprodukt. Die Umsetzung verläuft lt. HPLC quantitativ. Durch einfache Umkristallisation kann einen Abreicherung auf < 0,5% erreicht werden.

[0084] Gegenüber dem Stand der Technik stellt das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) eine Möglichkeit zur Verfügung, die eine effiziente und kostengünstige Herstellung von Thienyl-substituierten β -Halogenketonen ermöglicht. Die so dargestellten β -Halogenketone sind durch Reduktion in β -Halogenalkohole und durch anschließende Direktaminierung unmittelbar in sekundären Thienyl-substituierte β -Aminoalkohole überführbar. Das Gesamtverfahren stellt eine großtechnisch einfach durchführbare, ökologisch und ökonomisch interessante Möglichkeit dar diese wertvollen organischen Zwischenprodukte zu erhalten.

Beispiele

[0085] Die folgenden Beispiele dienen der detaillierten Erläuterung der Erfindung und sind in keiner Weise als Einschränkung zu verstehen.

Beispiel 1:

[0086] In einem trockenen Kolben wird AlCl_3 (162 g; 1.20 mol) in Dichlormethan (600 ml) suspendiert. Der Reaktionskolben wird im Wasserbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wird Nitromethan (73.2 g, 1.20 mol) zugetropft und die Mischung für 1h bei RT gerührt. In einem zweiten Kolben wird Thiophen (96.0 g, 1.14 mol) und 3-Chlorpropionsäurechlorid (152 g, 1.20 mol) in Dichlormethan (100 ml) gemischt. Diese

Mischung wird zur AlCl_3 -Lösung im ersten Kolben unter Eiskühlung getropft, sodass die Temperatur unter 20°C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei RT weitergerührt um die Reaktion zu vervollständigen. Der Ansatz wird nun unter Eiskühlung langsam in 2M Salzsäure (1200 ml) eingetropft und hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, die wässrige noch einmal mit Dichlormethan (200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (500 ml), wässriger NaHCO_3 -Lösung (10%, 500 ml) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Abziehen des Nitromethans werden 175 g (83%) 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon erhalten. $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 6.3. 40 (2 H), 3.90 (2 H), 7.10 (1 H), 7.65 (1 H), 7.75 (1 H). Gehalt an 3-Chlor-1-(3-thienyl)-1-propanon 0,6% (per GC-MS).

Beispiel 2:

[0087] In einem trockenen Kolben wird AlCl_3 (30.0 g; 0.23 mol) in Schwefelkohlenstoff (150 ml) suspendiert. Der Reaktionskolben wird im Wasserbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wird Nitromethan (13.7 g, 0.23 mol) zugetropft und die Mischung für 1h bei RT gerührt. Aus zwei getrennten Tropftrichtern wird parallel Thiophen (18.0 g, 0.21 mol) und 3-Chlorpropionsäurechlorid (28.4 g, 0.23 mol) zur AlCl_3 -Lösung im ersten Kolben unter Eiskühlung getropft, sodass die Temperatur unter 25°C bleibt. Die Zugabe wird so gestaltet, dass das stöchiometrische Verhältnis Thiophen:3-Chlorpropionsäurechlorid 1:1 eingehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei RT weitergerührt um die Reaktion zu vervollständigen. Der Ansatz (Zweiphasig !) wird nun unter Eiskühlung langsam in 2M Salzsäure (225 ml) eingetropft und hydrolysiert. Dichlormethan (50 ml) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organischen Phasen wird mit Wasser (100 ml), wässriger NaHCO_3 -Lösung (10%, 100 ml) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Abziehen des Nitromethans werden 34.4 g (88 %) 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon erhalten.

Beispiel 3:

[0088] In einen 25l-Kessel werden 17,4 kg Dichlormethan und 3,54 kg AlCl_3 vorgelegt. Aus der Vorlage wird ein Gemisch aus 2,12 kg Thiophen, 3,37 kg 3-Chlorpropionsäurechlorid und 2,9 kg Dichlormethan bei ca. 5°C zudosiert. Der Reaktionsansatz wird noch 1,5 h nachgerührt, dann langsam zu 28,1 kg 2M HCl gepumpt (5°C). Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird einmal mit 6 kg Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen werden zweimal mit 11 kg Wasser gewaschen. Die organischen Phasen werden aufkonzentriert. Das Produkt 3-Chlor-1-(2-thienyl)-1-propanon wird als

dunkle Flüssigkeit (4,40 kg, 100) erhalten.

Beispiel 4:

[0089] In einem trockenen Kolben wird AlCl_3 (13.3 g; 0.10 mol) in Dichlormethan (50 ml) suspendiert. Der Reaktionskolben wird im Eisbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wird 3-Chlorpropionsäurechlorid (12.7 g, 0.10 mol) bei $T < 20^\circ\text{C}$. schließend wird Thiophen (8.00 g, 0.095 mol) zur Lösung im unter Eiskühlung getropft, sodass die Temperatur unter 20°C bleibt. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei RT weitergerührt um die Reaktion zu vervollständigen. Der Ansatz wird nun unter Eiskühlung langsam in 2M Salzsäure (100 ml) eingetropft und hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird einmal mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml), wässriger NaHCO_3 -Lösung (10%, 50 ml) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Es werden 14,5 g (87%) 3-Chlor-l-(2-thienyl)-1-propanon erhalten.

Vergleichsbeispiel 5:

[0090] In einem trockenen Kolben wird AlCl_3 (13.3 g; 0.1 mol) in Dichlormethan (50 ml) suspendiert. Der Reaktionskolben wird im Wasserbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wird Nitromethan (6.1 g, 0.1 mol) zugetropft und die Mischung für 1h bei RT gerührt. Bei der Zugabe von Thiophen (8.0 g, 0.095 mol) zeigt sich eine Exothermie und die Temperatur steigt von 20°C auf über 30°C . Gleichzeitig verfärbt sich die Reaktionsmischung braun und eine leichte Gasentwicklung beginnt (u. a. Schwefelwasserstoff). Im Laufe einer Stunde entsteht immer mehr braungrüner Feststoff bis letztendlich der gesamte Kolben zu einer braun-grünen, klebrigen und übelriechenden Masse erstarrt. Die geplante Zudosierung des 3-Chlorpropionsäurechlorids ist nicht mehr durchführbar, da das Thiophen offenkundig bereits zumindest zu großen Teilen zersetzt ist. Der Versuch muss an dieser Stelle abgebrochen werden.

Vergleichsbeispiel 6:

[0091] In einem trockenen Kolben wird AlCl_3 (13.3 g; 0.10 mol) in Dichlormethan (50 ml) suspendiert. Der Reaktionskolben wird im Wasserbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wird Nitromethan (6.1 g, 0.10 mol) zugetropft und die Mischung für 1h bei RT gerührt, dann mit einem Eisbad abgekühlt. 3-Chlorpropionsäurechlorid (12.7 g, 0.10 mol) wird nun zugetropft. Diese Lösung wird in einen zweiten Tropftrichter überführt und zu einer Lösung von Thiophen (8.00 g, 0.095 mol) in Dichlormethan (50 ml) getropft. Mittels eines Eisbades wird die Temperatur unter 20°C gehalten. Während der Zugabe färbt sich der Ansatz bereits braun und es bildet sich zunehmend ein

grün-schwarzer Niederschlag. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h bei RT weitergerührt. Der Ansatz wird nun unter Eiskühlung langsam in 2M Salzsäure (100 ml) eingetropft und hydrolysiert. Dabei bleibt ein braun-schwarzer Feststoff zurück, der abfiltriert wird. Die Phasengrenze wird dann sichtbar. Die Phasen werden getrennt, die wässrige noch einmal mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (50 ml), wässriger NaHCO_3 -Lösung (10%, 50 ml) und nochmals mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über CaCl_2 getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Nach Abziehen des Nitromethans werden 4,0 g eines braun-schwarzen Öls erhalten, das lt. NMR neben 3-Chlor-l-(2-thienyl)-1-propanon (Gehalt ca. 50 – 60%) weitere Nebenprodukte enthält. Die Rohausbeute beträgt 23% (entsprechend ca. 12-15% Reinprodukt).

Beispiel 7:

[0092] 8,87 kg 3-Chlor-l-(2-thienyl)-propan-1-on werden in 36,5 l 2-Propanol gelöst und auf -10°C abgekühlt. Dazu wird die Lösung von NaBH_4 (0,90 kg) in verdünnter Natronlauge (8,1 l) dosiert, sodass die Temperatur unter 10°C gehalten wird. Nach Zugabe wird binnen 2h auf RT erwärmt, mit NH_4Cl -Lösung gequench und das Produkt zweimal mit Dichlormethan (25 l) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden salzfrei gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Es wurden 8,36 kg Produkt erhalten. Das Produkt besteht zu 90% aus 3-Chlor-l-(2-thienyl)-1-propanol sowie zu 10% aus 1-(2-Thienyl)-1-propanol.

Beispiel 8:

[0093] 3-Chlor-l-(2-thienyl)-1-propanol (41.0 g, Gehalt ca. 90%) wurden in THF (100 ml) gelöst und zu wässriger Methylamin-Lösung (40%, 500 ml) gegeben. Der Ansatz wurde auf 80°C für 5 h aufgeheizt (Überdruck 3 bar). Der Ansatz wurde abgekühlt und entspannt. Die Reaktionsmischung wurde mit 5N NaOH (60 ml) versetzt und das LM-Gemisch abgezogen. Der halb feste Rückstand wurde mit Wasser und Toluol extrahiert. Die organische Phase wurde aufkonzentriert und das Produkt aus Methyl-tert.butylether umkristallisiert. Es wurden 24,4 g 3-Methylamino-l-(2-thienyl)-1-propanol (68 %, Reinheit > 99%) erhalten.

Beispiel 9:

[0094] Druckverflüssigtes Methylamin (33 g, ca. 1 mol) wurde in einen Autoklaven eingewogen. Der Autoklav wurde abgekühlt (-40°C) und 3-Chlor-l-(2-thienyl)-1-propanol (22 g, 0.12 mol) zugegeben. Der Autoklav wurde sofort verschlossen und mit 8 bar Argon beaufschlagt. Anschließend wurde auf 60°C aufgeheizt. Nach 5 h wurde der Ansatz abgekühlt, ent-

spannt und das Rohprodukt analysiert (27,3 g, Umsatz > 99%).

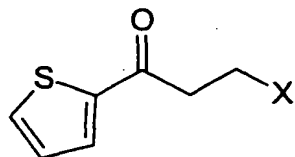
[0095] Der Ansatz wurde zwischen 50 ml CH_2Cl_2 und 20 ml H_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde eingedampft. Das Produkt aus der organischen Phase wurde aus Driveron umkristallisiert. Man erhielt 5,5 g g 3-Methylamino-l-(2-thienyl)-1-propanol als fast farblose Kristalle.

Beispiel 10:

[0096] In einem Autoklav wird (2S)-N-methyl-l-[(trimethylsilyl)oxy]-2-thiophenpropanamin (9.7 g, 39.0 mmol; ee > 97%) in einer Mischung aus wässrigem Methylamin (41%, 125 mL) und THF (125 mL) gelöst. Der Autoklav wird verschlossen und 20 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 5M NaOH (14 mL) versetzt und anschließend nahezu zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einer Mischung aus Wasser (40 mL) und CH_2Cl_2 (30 mL) aufgenommen, die org. Phase wird abgetrennt, und die wässrige Phase wird noch zwei mal mit CH_2Cl_2 (jeweils 30 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Umkristallisation aus MTBE. Es werden 5.5 g (32.1 mmol, 82%) (1S)-3-Methylamino-l-(2-thienyl)-1-propanol als farblose Kristalle erhalten (ee > 97%). Das Enantiomerenverhältnis bleibt bei der Reaktion erhalten.

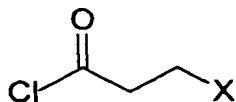
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1)



(1)

wobei
X für Brom oder Chlor steht
durch Umsetzung von Thiophen mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel (2)



(2)

in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators, ausgewählt aus der Gruppe anorganische oder organischen Säuren, Metalle, Perchlorate, Phosphorsäurederivate, Halogenide der Nebengruppen oder Halogenide der zweiten, dritten oder fünften Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente **dadurch gekennzeichnet**, dass im Laufe der Umsetzung Thiophen nicht in Kontakt mit dem freien Friedel-Crafts-Katalysator ohne gleichzeitige Gegenwart des Säurechlorids der allgemeinen Formel (2) kommt

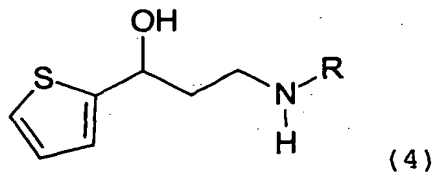
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Friedel-Crafts-Katalysator vorgelegt wird und anschließend Thiophen und Säurechlorid der allgemeinen Formel (2) in gleichen stöchiometrischen Mengen zugegeben werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Friedel-Crafts-Katalysator vorgelegt, anschließend Säurechlorid der allgemeinen Formel (2) und abschließend Thiophen zugegeben wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Friedel-Crafts-Katalysator Aluminium(III)chlorid ist.

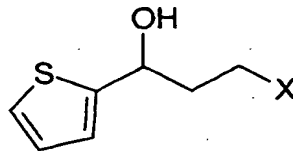
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Gegenwart eines oder mehrerer Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe Dichlormethan, Dichlorethan oder Chloroform durchgeführt wird.

6. Verfahren in dem eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (1) zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (4) weiter umgesetzt wird



(4)

wobei
R für einen Rikyl-, Aralkyl- oder Aryl-Rest steht
dadurch gekennzeichnet dass die weitere Umsetzung die Schritte
(a) Reduktion zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)



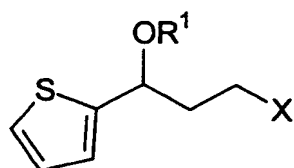
(3)

und
(b) direkte Umsetzung der allgemeinen Formel (3) mit einem Amin der allgemeinen Formel (5)

H_2NR (5)

bei einer Temperatur von 0 °C bis 400 °C in einem geschlossenen System enthält.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (3) in einer geschützten Form der allgemeinen Formel (6)



(6)

wobei R¹ für einen Silyl-Rest oder C(=O)R² und R² für eine lineare oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 20 C-Atomen, einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Aralkylrest mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen steht, mit dem Amin umgesetzt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der allgemeinen Formel (3) oder der allgemeinen Formel (6) in ihre Enantiomere aufgetrennt und dann nur ein Enantiomer mit dem Amin weiter umgesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R² für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Dodecyl, Lauryl, Phenyl, Naphthyl oder TolyI steht.

10. Verfahren nach Anspruch 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Amin Methylamin eingesetzt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen